

AN 1995-312227 [41] WPIX  
DNC C1995-139027  
TI New amino methyl substd. aroyl-aza cycloalkane derivs. - useful in treatment of hyperlipidaemia, atherosclerosis, skin disorders, mycoses etc. and in poultry feed for cholesterol-lean egg prodn..  
DC B03 C02 D13  
IN BUDZINSKI, R; EISELE, B; HALLERMAYER, G; HURNAUS, R; MAIER, R; MARK, M; MUELLER, P; WOITUN, E  
PA (THOM) THOMAE GMBH KARL  
CYC 1  
PI DE---4407136 A1 19950907 (199541)\* 12  
ADT DE---4407136 A1 1994DE-4407136 19940304  
PRAI 1994DE-4407136 19940304  
AN 1995-312227 [41] WPIX  
AB DE 4407136 A UPAB: 19951019

Aminomethyl-substd. aroyl-azacycloalkane derivs. of formula (I) and their salts are new: A = 1-17C alkylene, 2-17C alkenylene, 2-4C alkynylene, or a single bond; X = CO or SO<sub>2</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = 1-5C alkyl; or NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 5-7-membered satd. heterocyclic ring opt. contg. O or S in place of CH<sub>2</sub> in the 4-position when the ring is 6- or 7-membered; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H or 1-3C alkyl; R<sub>5</sub> = H, 3-6C cycloalkyl, Ph (opt. mono-substd. by 1-3C alkyl or CF<sub>3</sub> or mono- or di-substd. by F, Cl or Br), naphthyl, tetrahydronaphthyl, pyridyl, or thienyl (opt. mono-substd. by F, Cl, Br or 1-3C alkyl); n = 1 or 2; m = 0 or 1; cpds. where A is a single bond, X = SO<sub>2</sub> and R<sub>5</sub> = H are excluded.  
USE - (I) inhibit cholesterol and ergosterol biosynthesis (primarily as 2,3-epoxysqualene-lanosterol cyclase inhibitors) and are useful in treating hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia, atherosclerosis, hyperproliferative skin and vascular disorders, tumours, gallstones and mycoses. (I) can be administered with other active agents depending on the condition being treated, e.g. cholestyramine, clofibrate or probucol in treating hypercholesterolaemia, ursodeoxycholic acid in treating gallstones or terbinafin, ketoconazole or fluconazole in treating mycoses. (I) can also be incorporated into feed of laying hens in order to produce eggs having a reduced cholesterol content.  
ADVANTAGE - (I) have better antihypercholesterolaemic activity and higher selectivity than prior art cpds., esp. those described in EP468457.



⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 07 136 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 07 136.1  
㉑ Anmeldetag: 4. 3. 94  
㉒ Offenlegungstag: 7. 9. 95

⑤ Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**C 07 D 211/32**  
C 07 D 409/06  
C 07 D 409/12  
A 23 K 1/165  
C 07 B 41/06  
C 07 B 43/06  
A 61 K 31/445  
// (C07D 409/12,  
333:28,227:04)C07D  
211/16

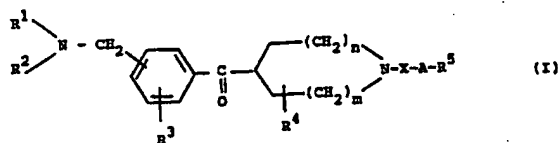
DE 44 07 136 A 1

⑦ Anmelder:  
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

⑦ Erfinder:  
Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;  
Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach,  
DE; Woltun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400  
Biberach, DE; Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr.,  
88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400  
Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr.,  
88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael,  
Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Hallermayer,  
Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 88437 Maselheim, DE

⑤ Aroyl-1-azacycloalkane, deren Salze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

⑤ Die Erfindung betrifft Aroyl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel



in der  
n, m, A, X und R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind,  
deren Isomeren, Isomerengemische und deren Salze, wel-  
che wertvolle Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine  
inhibitorische Wirkung auf die Cholesterolsynthese aus-  
üben.

DE 44 07 136 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 95 508 036/282

17/34

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Aroyl-1-azacycloalkane, deren Salze mit physiologisch verträglichen organischen und anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende

5 Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der Cholesterolsynthese dar, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase, eines Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthese. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien und der Atherosklerose. Weitere mögliche Anwendungsgebiete ergeben sich für die

10 Behandlung von hyperproliferativen Haut- und Gefäßerkrankungen, Tumoren, Gallensteinleiden sowie von Mykosen.

Verbindungen, die in die Cholesterolsynthese eingreifen, sind für die Behandlung einer Reihe von Krankheitsbildern von Bedeutung. Hier sind vor allem Hypercholesterolämien und Hyperlipidämien zu nennen, die Risikofaktoren für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen und ihrer Folgeerkrankungen wie

15 beispielsweise koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und Gangrän darstellen.

Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterol-Spiegel als Hauptrisikofaktor für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Umfangreiche klinische Studien haben zu der Erkenntnis geführt, daß durch Erniedrigung des Serumcholesterols das Risiko, an koronaren Herzkrankheiten zu erkranken, verkleinert werden kann (Current Opinion in Lipidology 2(4), 234 [1991]). Da der größte Teil des Cholesterols im

20 Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, stellt die Hemmung der Biosynthese einen besonders attraktiven Weg dar, den erhöhten Cholesterolspiegel zu senken.

Daneben werden als weitere mögliche Anwendungsgebiete von Cholesterolsynthesehemmern die Behandlung hyperproliferativer Haut- und Gefäßerkrankungen sowie von Tumorerkrankungen, die Behandlung und Prophylaxe von Gallensteinleiden sowie der Einsatz bei Mykosen beschrieben. Hierbei handelt es sich im letzten

25 Fall um einen Eingriff in die Ergosterolsynthese in Pilzorganismen, welche weitgehend analog der Cholesterolsynthese in Säugerzellen verläuft.

Die Cholesterol- bzw. die Ergosterolsynthese verläuft, ausgehend von Essigsäure, über eine größere Zahl von Reaktionsschritten. Dieser Vielstufenprozeß bietet eine Reihe von Eingriffsmöglichkeiten, von denen als

30 Beispiele genannt seien:

Für die Inhibition des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Synthase werden

β-Lactone und β-Lactame mit potentieller antihypercholesterolämischer Wirkung erwähnt (siehe J. Antibiotics 40, 1356 [1987], US-A-4,751,237, EP-A-0 462 667, US-A-4,983,597).

Inhibitoren des Enzyms HMG-CoA-Reduktase stellen 3,5-Dihydroxycarbonsäuren vom Mevinolintyp und deren δ-Lactone dar, deren Vertreter Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin in der Therapie von Hypercholesterolämien Verwendung finden. Weitere mögliche Anwendungsgebiete dieser Verbindungen sind Pilzinfektionen

35 (US-A-4,375,475, EP-A-0 113 881, US-A-5,106,992), Hauterkrankungen (EP-A-0 369 263) sowie Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen (US-A-5,106,992; Lancet 339, 1154-1156 [1992]). Die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen durch Lovastatin ist beschrieben in Cardiovasc. Drugs. Ther. 5, Suppl. 3, 354 [1991].

Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase sind z. B. Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate, deren Wirkung zur Behandlung von Hypercholesterolämien, Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen beschrieben ist in EP-A-0 409 181 sowie J. Med. Chemistry 34, 1912 [1991], ferner die Squalestatine mit cholesterolsenkender und antitumorigen Wirkung (J. Antibiotics 45, 639-647 [1992] und J. Biol. Chemistry 267, 11705-11708 [1992]).

Als Inhibitoren des Enzyms Squalen-Epoxidase sind bekannt Allylamine wie Naftifin und Terbinafin, die als Mittel gegen Pilzkrankungen Eingang in die Therapie gefunden haben, sowie das Allylamin NB-598 mit antihypercholesterolämischer Wirkung (J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078, [1990]) und Fluorsqualen-Derivate mit hypocholesterolämischer Wirkung (US-A-5,011,859). Des weiteren sind Piperidine und Azadecaline mit potentieller hypocholesterolämischer und/oder antifungaler Wirkung beschrieben, deren Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt ist und welche Squalenepoxidase- und/oder 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase-Inhibitoren darstellen (EP-A-0 420 116, EP-A-0 468 434, US-A-5,084,461 und EP-A-0 468 457).

Beispiele für Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase sind Diphenyllderivate (EP-A-0 464 465), Aminoalkoxybenzol-Derivate (EP-A-0 410 359) sowie Piperidin-Derivate (J. Org. Chem. 57, 2794-2803, [1992]), die eine antifungale Wirkung besitzen. Des weiteren wird dieses Enzym in Säugerzellen durch Decaline, Azadecaline und Indanderivate (WO 89/08450, J. Biol. Chemistry 254, 11258-11263 [1981], Biochem. Pharmacology 37, 1955-1964 [1988] und J 64 003 144), ferner durch 2-Aza-2,3-dihydrosqualen und 2,3-Epiminosqualen (Biochem. Pharmacology 34, 2765-2777 [1985]), durch Squalenoid-Epoxid-Vinylether (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1988, 461) und 29-Methyliden-2,3-oxidosqualen (J. Amer. Chem. Soc. 113, 9673-9674 [1991]) inhibiert.

Schließlich sind als Inhibitoren des Enzyms Lanosterol-14α-Demethylase noch Steroidderivate mit potentieller antihyperlipämischer Wirkung zu nennen, die gleichzeitig das Enzym HMG-CoA-Reduktase beeinflussen (US-A-5, 041,432, J. Biol. Chemistry 266, 20070-20078 [1991], US-A-5,034,548). Außerdem wird dieses Enzym durch die Antimykotika vom Azol-Typ inhibiert, welche N-substituierte Imidazole und Triazole darstellen. Zu dieser Klasse gehören beispielsweise die auf dem Markt befindlichen Antimykotika Ketoconazol und Fluconazol.

Die Verbindungen der nachfolgenden allgemeinen Formel I sind neu. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß sie sehr wirksame Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase (Internationale Klassifizierung: EC5.4.99.7) darstellen.

Das Enzym 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase katalysiert einen Schlüsselschritt der Cholesterol- bzw. Ergosterol-Biosynthese, nämlich die Umwandlung des 2,3-Epoxisqualens in das Lanosterol, die erste Verbindung

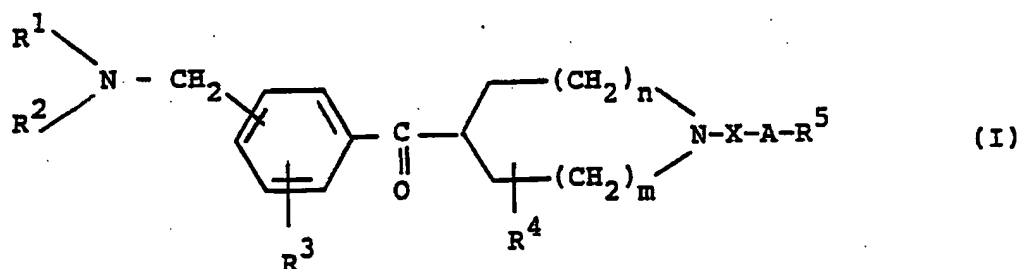
mit Steroidstruktur in der Biosynthesekaskade. Inhibitoren dieses Enzyms lassen gegenüber Inhibitoren früherer Biosyntheseschritte, wie beispielsweise HMG-CoA-Synthase und HMG-CoA-Reduktase, den Vorteil der höheren Selektivität erwarten, da die Inhibierung dieser frühen Biosyntheseschritte zur Abnahme biosynthetisch gebildeter Mevalonsäure führt und dadurch auch die Biosynthese der mevalonsäureabhängigen Substanzen Dolichol, Ubichinon und Isopentenyl-t-RNA negativ beeinflussen kann (vgl. J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]).

Bei Inhibierung von Biosyntheseschritten nach der Umwandlung von 2,3-Epoxisqualen in Lanosterol besteht die Gefahr der Anhäufung von Intermediärprodukten mit Steroidstruktur im Organismus und der Auslösung dadurch bedingter toxischer Effekte. Dies ist beispielsweise für Triparanol, einem Desmosterol-Reduktase-Inhibitor, beschrieben. Diese Substanz mußte wegen Bildung von Katarakten, Ichthyosis und Alopecie vom Markt genommen werden (zitiert in J. Biol. Chemistry 265, 18075-18078 [1990]).

Wie bereits eingangs dargelegt sind Inhibitoren der 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase vereinzelt in der Literatur beschrieben. Die Strukturen dieser Verbindungen sind jedoch völlig verschieden von der Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen der nachstehend genannten allgemeinen Formel I.

Die Erfindung betrifft die Bereitstellung von antihypercholesterolämischen Substanzen, die zur Behandlung und Prophylaxe der Atherosklerose geeignet sind und, im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen, durch eine bessere antihypercholesterolämische Wirkung bei erhöhter Selektivität und damit erhöhter Sicherheit ausgezeichnet sind. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen auf Grund ihrer hohen Wirksamkeit als Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase auch die Ergosterol-Biosynthese im Pilzorganismus inhibieren können, sind sie auch zur Behandlung von Mykosen geeignet.

Die Aroyl-1-azacycloalkane der vorliegenden Erfindung und ihre Salze besitzen die allgemeine Formel I. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Form von Enantiomeren, Diastereomeren oder deren Gemischen vorliegen.



In der allgemeinen Formel I bedeuten

n die Zahlen 1 oder 2,

m die Zahlen 0 oder 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen oder eine Alkynylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, wobei im Falle des 6- oder 7-gliedrigen Rings eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe, durch ein oder zwei Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe substituierte Thienylgruppe,

wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom bedeuten, und wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können.

Bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I,

in der

n die Zahl 1,

m die Zahl 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X eine Carbonylgruppe,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinring,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch ein 1 oder 2 Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können, und deren Salze.

5 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I,

in der

n die Zahl 1,

m die Zahl 1,

A eine Einfachbindung,

10 X eine Carbonylgruppe,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>5</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

15 und deren Salze,

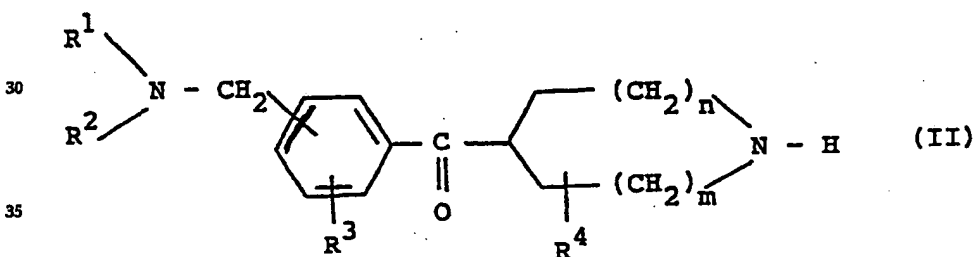
insbesondere jedoch die Verbindung

(1) = N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

20 und deren Salze.

### Herstellungsmethoden

25 Die Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II,



in der

40 n, m und R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

Z-X-A-R<sup>5</sup> (III)

in der

45 A, X und R<sup>5</sup> die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen und Z eine reaktive Austrittsgruppe wie z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder die Imidazolidgruppe bedeutet.

Bedeutet Z ein Halogenatom, werden die Umsetzungen in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Diethylether, Toluol, Methylenchlorid und dergleichen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -50°C und 50°C und in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, z. B. eines tertiären Amins, Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat, durchgeführt. Dabei können nicht nur die freien Amine der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, sondern auch deren Salze, aus denen in situ die Amine durch geeignete Basen, z. B. tertiäre organische Amine, freigesetzt werden können.

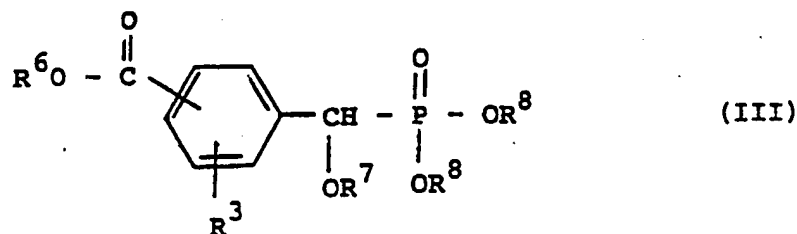
Bedeutet Z den Imidazolidrest, werden die Umsetzungen vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Xylol oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur der Reaktionsmischung durchgeführt.

### Ausgangsmaterialien

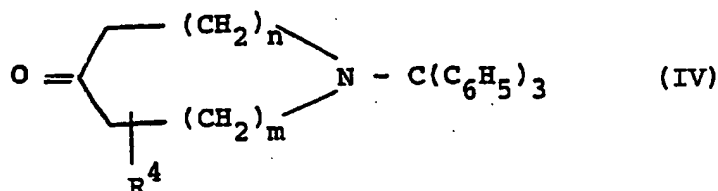
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich wie folgt darstellen:

60 Verbindungen der allgemeinen Formel III,

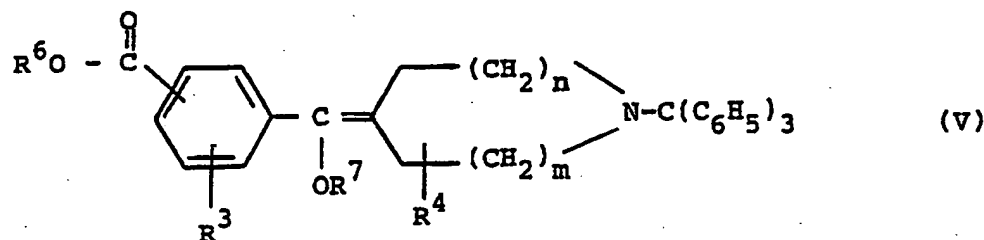
65



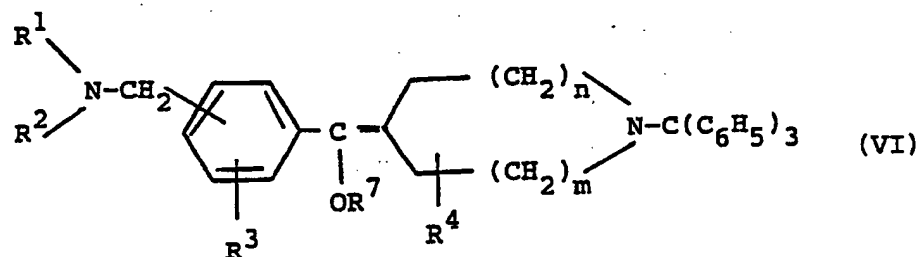
in der  
 $\text{R}^3$  wie eingangs definiert ist und  $\text{R}^6$  bis  $\text{R}^8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils einen Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, werden mit einer Verbindung der Formel IV,



in der  
 $n$ ,  $m$  und  $\text{R}^4$  wie eingangs definiert sind, umgesetzt zu einer entsprechenden Verbindung der Formel V,



die anschließend durch Aminolyse der Estergruppe, gefolgt von einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, in die entsprechende Verbindung der Formel VI



überführt wird, welche wiederum nach Säurebehandlung eine Verbindung der Formel II ergibt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterolsynthese, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase dar. Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Hyperlipidämien, insbesondere der Hypercholesterolämie, der Hyperlipoproteinämie und der Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens, Gangrän und andere.

Zur Behandlung dieser Erkrankungen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I dabei entweder alleine zur Monotherapie eingesetzt werden oder in Kombination mit anderen cholesterol- oder lipidsenkenden Substanzen zur Anwendung gelangen, wobei die Verbindungen vorzugsweise als orale Formulierung, gegebenenfalls auch in Form von Suppositorien als rektale Formulierung verabreicht werden können. Als Kombinationspartner kommen dabei beispielsweise in Frage:

— gallensäurebindende Harze wie z. B. Cholestyramin, Cholestipol und andere,

- Verbindungen, die die Cholesterolresorption hemmen, wie z. B. Sitosterol und Neomycin,
- Verbindungen, die in die Cholesterolbiosynthese eingreifen, wie z. B. HMG—CoA-Reduktaseinhibitoren wie Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und andere,
- Squalen-Epoxidaseinhibitoren wie beispielsweise NB 598 und analoge Verbindungen sowie
- Squalen-Synthetaseinhibitoren wie beispielsweise Vertreter der Klasse der Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate und Squalestatin.

Als weitere mögliche Kombinationspartner sind noch zu erwähnen die Klasse der Fibrate, wie Clofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil und andere, Nikotinsäure, ihre Derivate und Analoge wie beispielsweise Acipimox sowie Probucol.

Des weiteren sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen. Cholesterol ist ein essentieller Zellbestandteil und muß für die Zellproliferation, d. h. Zellteilung, in ausreichender Menge vorhanden sein. Die Inhibierung der Zellproliferation durch Inhibierung der Cholesterolbiosynthese ist am Beispiel der glatten Muskelzellen mit dem HMG—CoA-Reduktaseinhibitor des Mevinolintyps Lovastatin, wie eingangs erwähnt, beschrieben.

Als Beispiele für Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation zusammenhängen sind zunächst Tumorerkrankungen zu nennen. In Zellkultur- und in-vivo-Experimenten wurde gezeigt, daß die Senkung des Serumcholesterols oder der Eingriff in die Cholesterolbiosynthese durch HMG—CoA-Reduktaseinhibitoren das Tumorstadium vermindert (Lancet 339, 1154—1156 [1992]). Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind deshalb aufgrund ihrer cholesterolsyntheseinhibitorischen Wirkung potentiell für die Behandlung von Tumorerkrankungen geeignet. Sie können dabei alleine oder zur Unterstützung bekannter Therapieprinzipien Verwendung finden.

Als weitere Beispiele sind hyperproliferative Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Keratosis und Keratinisierungsstörungen zu nennen. Der hier verwendete Ausdruck "Psoriasis" bezeichnet eine hyperproliferativ-entzündliche Hauterkrankung, die den Regulierungsmechanismus der Haut verändert. Insbesondere werden Läsionen gebildet, die primäre und sekundäre Veränderungen der Proliferation in der Epidermis, entzündliche Reaktionen der Haut und die Expression regulatorischer Moleküle wie Lymphokine und Entzündungsfaktoren beinhalten. Psoriatische Haut ist morphologisch durch einen verstärkten Umsatz von Epidermiszellen, verdickte Epidermis, abnormale Keratinisierung entzündlicher Zellinfiltrate in die Dermis und polymorphonucleäre Leukozyteninfiltration in die Epidermis, die eine Zunahme des Basalzellzyklus bedingt, gekennzeichnet. Zusätzlich sind hyperkeratotische und parakeratotische Zellen anwesend. Der Ausdruck "Keratosis", "Basalzellkarzinome", "Plattenepithelkarzinome" und "Keratinisierungsstörungen" bezieht sich auf hyperproliferative Hauterkrankungen, bei denen der Regulierungsmechanismus für die Proliferation und Differenzierung der Hautzellen unterbrochen ist.

Die Verbindungen der Formel I sind wirksam als Antagonisten der Hauthyperproliferation, d. h. als Mittel, die die Hyperproliferation menschlicher Keratinozyten hemmen. Die Verbindungen sind infolgedessen als Mittel zur Behandlung hyperproliferativer Hauterkrankungen wie Psoriasis, Basalzellkarzinomen, Keratinisierungsstörungen und Keratosis geeignet. Zur Behandlung dieser Krankheiten können die Verbindungen der Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden, wobei sie entweder alleine in Form der Monotherapie oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen eingesetzt werden können.

Des weiteren zu nennen sind durch chirurgische Maßnahmen wie PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) oder Bypass-Operationen ausgelöste hyperproliferative Gefäßerkrankungen wie Stenosen und Gefäßverschlüsse, die auf der Proliferation glatter Muskelzellen beruhen. Wie eingangs erwähnt läßt sich diese Zellproliferation bekanntlich durch HMG—CoA-Reduktaseinhibitoren vom Mevinolintyp, wie Lovastatin, unterdrücken. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolbiosynthese sind auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung und Prophylaxe dieser Erkrankungen, wobei sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen, wie z. B. intravenös appliziertes Heparin, vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden können.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden. Die Gallensteinbildung wird dadurch ausgelöst, daß die Cholesterolkonzentration in der Galle die maximale Löslichkeit des Cholesterols in der Gallenflüssigkeit überschreitet, wodurch es zur Ausfällung des Cholesterols in Form von Gallensteinen kommt. Lipidsenker aus der Klasse der Fibrate führen zu einer erhöhten Ausscheidung von Neutralsteroiden über die Galle und erhöhen die Neigung zur Gallensteinbildung.

Im Gegensatz dazu führen Cholesterolbiosynthesehemmer wie Lovastatin oder Pravastatin zu keiner erhöhten Gallensteinbildung, sondern können im Gegenteil eine Reduktion der Cholesterolkonzentration in der Galle bewirken und damit den sogenannten lithogenen Index, ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Gallensteinbildung, vermindern. Dies ist beschrieben in Gut 31, 348—350 [1990] sowie in Z. Gastroenterol. 29, 242—245 [1991].

Darüber hinaus ist in Gastroenterology 102, No. 4, Pt. 2, A 319 [1992] die Wirksamkeit von Lovastatin bei der Auflösung von Gallensteinen, insbesondere in Kombination mit Ursodeoxycholsäure beschrieben. Aufgrund ihrer Wirkungsweise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I deshalb auch für die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden von Bedeutung. Sie können dabei entweder allein oder in Kombination mit bekannten Therapien wie beispielsweise der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure oder der Schockwellenlithotripsie vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden.

Schließlich sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Therapie von Infektionen durch pathogene Pilze wie z. B. Candida albicans, Aspergillus niger, Trichophyton inentagrophytes, Penicillium sp., Cladosporium sp. und andere. Wie bereits eingangs erwähnt ist das Endprodukt der Sterolbiosynthese im Pilzorganismus nicht Cholesterol, sondern das für die Integrität und Funktion der Pilzzellmembranen essentielle

Ergosterol. Die Inhibierung der Ergosterolbiosynthese führt deshalb zu Wachstumsstörungen und gegebenenfalls zur Abtötung der Pilzorganismen.

Zur Behandlung von Mykosen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden. Dabei können sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten antimykotischen Wirkstoffen eingesetzt werden, insbesondere mit solchen, die in andere Stufen der Sterolbiosynthese eingreifen, wie beispielsweise den Squalen-Epoxidasehemmern Terbinafin und Naftifin oder den Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylaseinhibitoren vom Azol-Typ wie beispielsweise Ketoconazol und Fluconazol.

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Anwendung in der Geflügelhaltung. Die Senkung des Cholesterolgehaltes von Eiern durch Verabreichung des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors Lovastatin an Legehennen ist beschrieben (FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543 [1990]). Die Erzeugung cholesterolarmer Eier ist von Interesse, da die Cholesterobelastung des Körpers durch Eier mit reduziertem Cholesterolgehalt ohne eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten vermindert werden kann. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolbiosynthese können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolarmer Eier Verwendung finden, wobei die Substanzen vorzugsweise als Zusatz zum Futter verabreicht werden.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde nach folgenden Methoden bestimmt:

#### I. Messung der Hemmung des $^{14}\text{C}$ -Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide

##### Methode

Humane Hepatoma-Zellen (HEP-G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxid, Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200  $\mu\text{Mol/l}$  2- $^{14}\text{C}$ -Acetat für weitere zwei Stunden bei 37°C im Brutschrank weiter inkubiert.

Nach Ablösung der Zellen und Verseifen der Sterolester werden nach Extraktion Sterole mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in digitoninfällbare Sterole eingebaute  $^{14}\text{C}$ -Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Die Untersuchung der Hemmwirkung wurde bei Testkonzentrationen von  $10^{-7}$  Mol/l und  $10^{-8}$  Mol/l durchgeführt. Bei diesen Testkonzentrationen zeigte die Verbindung

(1) = N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

eine Hemmwirkung von -80 bzw. -56%.

Wie eingangs erwähnt, sind in der Literatur vereinzelt Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase beschrieben, die sich jedoch strukturell sehr stark von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I unterscheiden. Die zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I strukturell nächstverwandten Verbindungen sind in der EP 0 468 457 A1 beschrieben. Zum Vergleich wurde deshalb das Beispiel 1 dieser Publikation nach der oben beschriebenen Bestimmungsmethode in Testkonzentrationen von  $10^{-5}$  Mol/l und  $10^{-6}$  Mol/l geprüft. Die dabei gefundenen Hemmwerte von 41% bzw. 13% zeigen, daß diese Verbindungen den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I deutlich unterlegen sind.

#### II. Messung der in-vivo-Wirkung an der Ratte nach oraler Gabe

Die Inhibierung des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase bewirkt eine Erhöhung der 2,3-Epoxisqualenspiegel in Leber und Plasma. Die Menge an gebildetem 2,3-Epoxisqualen dient daher als direktes Maß für die Wirkstärke am Ganztier. Die Bestimmung wird nach folgender Methode durchgeführt:

Männlichen Wistar-Ratten (160–190 g Körpergewicht) wird die in 1,5%iger wäßriger Methylcellulose suspendierte Prüfsubstanz via Schlundsonde appliziert. 5 Stunden nach Applikation wird Blut retroorbital aus dem Venenplexus gewonnen. Plasma wird nach der Methode von Bligh und Dyer (Canad. J. Biochem. Physiol. 37, 912, [1959]) aufgearbeitet, über eine Vorsäule gereinigt und danach mittels HPLC analysiert. Die erhaltenen Peaks werden über Eichsubstanzen identifiziert und quantifiziert. Ein interner Standard dient der Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Die Untersuchungen wurden mit Konzentrationen der applizierten Prüfsubstanz von 0,1 bzw. 1,0 mg/kg durchgeführt. Die Verbindung (1) zeigte dabei eine 2,3-Epoxisqualen-Konzentration von 1,33 bzw. 4,96  $\mu\text{g/ml}$  im Plasma der Ratte.

Bei den Kontrolltieren treten unter den Versuchsbedingungen keine meßbaren 2,3-Epoxisqualenspiegel auf.

Von keinem der in der Literatur beschriebenen Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase ist bisher eine Inhibierung der Cholesterolbiosynthese am Ganztier beschrieben.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen für die orale, rektale und topische Verabreichung einarbeiten.

Formulierungen für die orale Verabreichung umfassen beispielsweise Tabletten, Dragees und Kapseln, für die rektale Verabreichung kommen vorzugsweise Suppositorien in Betracht. Die Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 1200 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht, bevorzugt ist jedoch eine Tagesdosis von 5 bis 100 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.



Bei topischer Anwendung können die Verbindungen in Zubereitungen, die etwa 1 bis 1000 mg, insbesondere 10 bis 300 mg Wirkstoff pro Tag enthalten, verabreicht werden. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Topische Formulierungen umfassen Gele, Cremes, Lotionen, Salben, Puder, Aerosole und andere herkömmliche Formulierungen zur Anwendung von Heilmitteln auf der Haut. Die Wirkstoffmenge für die topische Anwendung beträgt 1 bis 50 mg pro Gramm Formulierung, vorzugsweise jedoch 5 bis 20 mg pro Gramm Formulierung. Neben der Anwendung auf der Haut können die topischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung auch angewandt werden bei der Behandlung von Schleimhäuten, die der topischen Behandlung zugänglich sind. Beispielsweise können die topischen Formulierungen auf die Schleimhäute des Mundes, des unteren Colons und andere aufgebracht werden.

Zur Anwendung in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolarmer Eier werden die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I den Tieren nach den üblichen Methoden als Zusatz zu geeigneten Futtermitteln verabreicht. Die Konzentration der Wirkstoffe im Fertigfutter beträgt normalerweise 0,01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0,05 bis 0,5%.

Die Wirkstoffe können als solche dem Futter zugesetzt werden. So enthalten die erfindungsgemäßen Futtermittel für Legehennen neben dem Wirkstoff und gegebenenfalls neben einer üblichen Vitamin-Mineral-Mischung beispielsweise Mais, Sojabohnenmehl, Fleischmehl, Futterfett und Sojaöl. Zu diesem Futter wird eine der eingangs erwähnten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff in einer Konzentration von 0,01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0,05 bis 0,5% zugemischt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die angegebenen R<sub>f</sub>-Werte wurden an Fertigplatten der Firma E. Merck, Darmstadt bestimmt und zwar an:

- a) Aluminiumoxid F-254 (Typ E)
- b) Kieselgel 60 F-254.

#### Beispiele zur Herstellung der Ausgangsmaterialien

##### Beispiel A

##### 4-(Chlor-ethoxymethyl)benzoesäuremethylester

30 g 4-Formylbenzoesäuremethylester-diethylacetal (hergestellt aus der Formylverbindung und Orthoameisensäuretriethylester in Gegenwart von Ammoniumnitrat, Siedepunkt 128°C bei 1,2 mmHg), 21,5 g Acetylchlorid und 1,02 g Thionylchlorid werden 6 Stunden bei 55 bis 60°C gehalten. Nach Stehen über Nacht wird über eine

Kolonne destilliert.

Ausbeute: 25,2 g

Siedepunkt: 130°C (0,2 mmHg).

##### Beispiel B

##### $\alpha$ -Ethoxy-4-(methoxycarbonyl)benzylphosphonsäurediethylester

Zu 20,6 g 4-(Chlor-ethoxymethyl)benzoesäuremethylester werden 16,6 g Triethylphosphit getropft (starke Wärmetönung). Anschließend wird das überschüssige Triethylphosphit im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das in quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

##### Beispiel C

##### 4-( $\alpha$ -Ethoxy-4-methoxycarbonylbenzyliden)-1-tritylpiperidin

6,6 g  $\alpha$ -Ethoxy-4-(methoxycarbonyl)benzylphosphonsäurediethylester in 30 ml Tetrahydrofuran werden bei -40°C zu Lithiumdiisopropylamid, hergestellt aus 12,5 ml einer 1N-Lösung von n-Butyllithium in Hexan und 2,2 g Diisopropylamin in 30 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach 40 Minuten bei -45°C werden bei dieser Temperatur 6,8 g 1-Trityl-4-piperidin in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die braungelbe Lösung wird in 300 ml Wasser eingeführt, es wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Wasser und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 15 : 1 bis 5 : 1, v.v) gereinigt. Man erhält 4 g eines farblosen Schaums.

##### Beispiel D

##### 4-(4-Diethylaminocarbonyl- $\alpha$ -ethoxybenzyliden)-1-tritylpiperidin

6 g 4-( $\alpha$ -Ethoxy-4-methoxycarbonylbenzyliden)-1-tritylpiperidin in einem Gemisch aus 15 ml Ethanol, 15 ml tert.-Butanol und 15 ml Tetrahydrofuran werden mit 1 g Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird eine Stunde zum Rückfluß erhitzt und nach Stehenlassen über Nacht und weiterer Zugabe von 1 g Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser nochmals 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit 200 ml Wasser

verdünnt, mit 150 ml Essigsäureethylester überschichtet und mit 2N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 5,7 g der freien Carbonsäure, die in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst werden und bei Raumtemperatur mit 1,7 g 1,1'-Carbonyl-diimidazol versetzt werden. Nach zwei Stunden werden 1,4 g Diethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in 200 ml Wasser eingerührt, mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Man erhält 4,6 g der Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen.

#### Beispiel E

##### 4-(4-Diethylaminomethyl- $\alpha$ -ethoxybenzyliden)-1-tritylpiperidin

Zu 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Ether werden 4,4 g 4-(4-Diethylaminocarbonyl- $\alpha$ -ethoxybenzyliden)-1-tritylpiperidin, gelöst in einem Gemisch aus 30 ml Ether und 30 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wird unter Eiskühlung Wasser, dann 6N-Natronlauge und nochmals Wasser zugetropft. Nach 15 Minuten wird abgesaugt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus 30 ml eines Essigsäureethylester-Methanolgemisches (9 : 1, v:v) umkristallisiert. Man erhält 3 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 161°C.

#### Beispiel F

##### 4-(4-Dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

2,8 g 4-(4-Diethylaminomethyl- $\alpha$ -ethoxybenzyliden)-1-tritylpiperidin werden in 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert und Aceton bis zur Lösung zugegeben. Nach zwei Stunden wird mit Wasser versetzt, abgesaugt, das Filtrat auf 30 ml eingeeengt, mit 6N-Natronlauge auf einen pH-Wert von 14 gebracht, mit Kochsalz gesättigt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 1,2 g schmieriges Produkt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

#### Beispiel zur Herstellung der Endprodukte

#### Beispiel 1

##### N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

Zu 1,1 g (4 mMol) 4-(4-Dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin und 0,9 g (9 mMol) Triethylamin in 20 ml Essigsäureethylester werden bei Raumtemperatur 0,77 g (4,4 mMol) 4-Chlorbenzoylchlorid in 10 ml Essigsäureethylester zugetropft. Nach einer Stunde wird mit 100 ml Essigsäureethylester verdünnt, dreimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1, v:v) und Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 0,82 g (49,4% der Theorie) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 117°C.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Signale bei ppm: 1,0 (t,6H); 1,4—1,65 (m,2H); 1,7—1,9 (m,2H); 2,45 (q,4H); 3,0—3,2 (m,3H); 3,6 (s,2H); 3,7 (m,1,5H); 4,3—4,6 (m,0,5H); 7,4—7,55 (m,6H); 7,95 (d,2H).

Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

#### Beispiel I

##### Tabletten mit 5 mg N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

#### Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg  
Stempel: 9 mm.

## Beispiel II

Dragées mit 5 mg N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragees werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 300 mg.

## Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

## Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff

5,0 mg

Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45®)

1 695,0 mg

1 700,0 mg

## Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.

Zäpfchengewicht: 1,7 g.

## Beispiel IV

Kapseln mit 5 mg N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

## Zusammensetzung

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz

5,0 mg

Lactose

82,0 mg

Stärke

82,0 mg

Magnesiumstearat

1,0 mg

170,0 mg

## Herstellungsverfahren

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

## Beispiel V

Creme für die topische Verabreichung mit 1 g N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

Eine Formulierung für die topische Verabreichung der Verbindungen der Formel I kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

1. Wirkstoff	1,0 g
2. Stearylalkohol	4,0 g
3. Cetylalkohol	4,0 g
4. Mineralöl	3,0 g
5. Polysorbat 60	4,5 g
6. Sorbitanstearat	4,5 g
7. Propylenglycol	10,0 g
8. Methylparaben	0,18 g
9. Propylparaben	0,02 g
10. Wasser q. s. ad	100,00 g

Die Bestandteile 2-6 werden auf 80°C erwärmt bis alles geschmolzen ist. Danach wird Bestandteil 1 in der öligen Phase gelöst. Bestandteil 7 und 10 werden auf 90°C erwärmt und die Bestandteile 8 und 9 werden in der so erhaltenen wäßrigen Phase gelöst. Danach wird die wäßrige Phase zur Ölphase gegeben und rasch gerührt, so daß eine Emulsion erhalten wird. Danach läßt man langsam auf 50°C abkühlen um die Emulsion zu verfestigen. Unter weiterem Rühren wird das Präparat auf Raumtemperatur abgekühlt.

Das folgende Beispiel beschreibt die Herstellung eines Futtermittels für Legehennen:

#### Beispiel VI

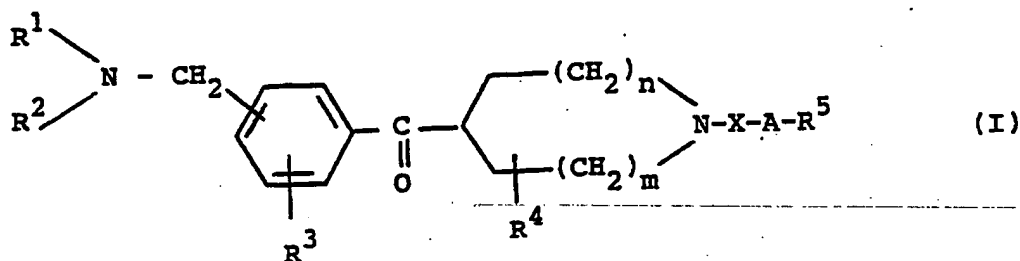
Futtermittel für Legehennen, enthaltend als Wirkstoff  
N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin

Mais	633 g/kg
Sojabohnenmehl	260 g/kg
Fleischmehl	40 g/kg
Futterfett	25 g/kg
Sojaöl	17 g/kg
Bicalciumphosphat	12 g/kg
Calciumcarbonat	6 g/kg
Vitamin-Mineralstoffmischung	5 g/kg
Wirkstoff	2 g/kg

Diese Komponenten in den angegebenen Mengen ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

#### Patentansprüche

1. Aroyl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I,



in der

n die Zahlen 1 oder 2,

m die Zahlen 0 oder 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen oder eine Alkinylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, wobei im Falle des 6- oder 7-gliedrigen Rings eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe, durch ein oder zwei Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe substituierte Thienylgruppe bedeuten,

wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom bedeuten, und

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können,

deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.

2. Aroyl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,

in der

n die Zahl 1,

m die Zahl 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X eine Carbonylgruppe,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinoring,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch ein 1 oder 2 Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können, und deren Salze.

3. Aroyl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,

in der

n die Zahl 1,

m die Zahl 1,

A eine Einfachbindung,

X eine Carbonylgruppe,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten, und deren Salze.

4. Folgende Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) = N-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylbenzoyl)piperidin und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

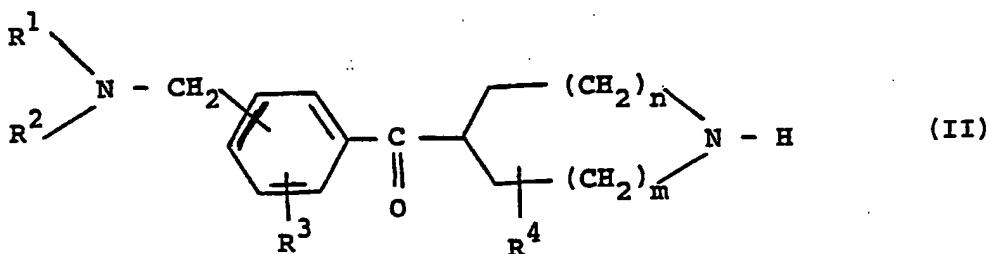
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition der Cholesterolsynthese, zur Behandlung oder Prophylaxe von Hyperlipidämien, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen, zur Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden oder zur Behandlung von Mykosen.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Futtermittels für Legehennen zur Erzeugung cholesterolarmer Eier.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

eine Verbindung der Formel II,



in der

n, m und R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

Z-X-A-R<sup>5</sup> (III)

in der

A, X und R<sup>5</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und Z eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird und gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.